

Aktywne zapalenie przyzębia jako potencjalny czynnik ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego

Active periodontitis as a potential risk factor of preterm delivery

Maria Bilińska, Krzysztof Osmola

Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej UM, Poznań, Polska

Streszczenie

Spośród zidentyfikowanych czynników wpływających na wystąpienie porodu przedwczesnego na uwagę zasługuje aktywne zapalenie przyzębia, którego wpływ na przebieg ciąży opisuje szereg badań naukowych. Badania sugerują, iż wdrożenie leczenia periodontologicznego podczas trwania ciąży jest nie tylko bezpieczne dla dziecka i matki, ale również korzystnie wpływa na przebieg ciąży i masę urodzeniową noworodków a w konsekwencji na obniżenie śmiertelności i zachorowalności pośród wcześniaków. Dlatego obowiązkowe badania stomatologiczne w kierunku periodontitis może umożliwić wczesne wdrożenie leczenia i obniżenie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego.

Słowa kluczowe: **poród przedwczesny / zapalenie przyzębia / wcześniactwo /**

Abstract

The influence of active periodontitis on the incidence of preterm delivery has been widely described in numerous scientific papers. Studies suggest that an implementation of a periodontal treatment during pregnancy is not only safe for both, the mother and the child, but it also has a beneficial effect on the pregnancy and embryo-fetal development, consequently reducing morbidity and mortality among premature infants. Therefore, mandatory dental examinations in pregnant women may facilitate early implementation of periodontal treatment and reduce the rates of preterm delivery.

Key words: **premature birth / periodontitis / prematurity /**

Adres do korespondencji:

Maria Bilińska
Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej UM, SPSK 2
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Polska
tel./fax: 61 869 13 98
e-mail: k_osmola@op.pl

Otrzymano: **10.10.2013**
Zaakceptowano do druku: **30.01.2014**

Wstęp

Według współczesnych danych problem porodu przedwczesnego dotyka 6-10% ciężarnych na świecie i około 6-8% pacjentek w Polsce [5, 6].

Przeprowadzono liczne badania aby w pełni zrozumieć etiologię i mechanizmy przyczyniające się do wystąpienia porodu przedwczesnego. Spośród zidentyfikowanych czynników mających wpływ na wystąpienie porodu przedwczesnego wymienić można: nikotynizm, spożywanie alkoholu, dużą liczbę wcześniej przebytych porodów, niewydolność szyjki macicy, uraz mechaniczny, czynniki demograficzne: wiek matki poniżej 17 r.ż. życia oraz powyżej 34 r.ż., stres, zaburzenia odżywiania, infekcje dróg moczowych [7]. Jednak nadal ok 50% przyczyn wystąpienia porodu przedwczesnego pozostaje nieznana [8].

Aktywne zapalenie przyzębia jako potencjalny czynnik ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego

Infekcje umiejscowione w bezpośrednim pobliżu jaja płodowego (infekcje dróg moczowych) indukują wydzielanie mediatorów zapalenia (takich jak IL-1, IL-6, PGE2, TNF alfa), które mogą wywoływać przedwczesne porody, przedwczesne pęknięcie błon płodowych i niską masę urodzeniową noworodków.

Przesłanki sugerujące, iż zapalenie przyzębia może być przyczyną wystąpienia przedwczesnych porodów pojawiły się już w pracach Collinsa w 1994 roku, w których naukowcy badali wpływ bakterii *Porphyromonas gingivalis* na przebieg ciąży u chomików syryjskich. Bakterie były wstrzykiwane z dala od macicy zwierząt celem symulacji zapalenia przyzębia i następnej bakteriemii. Wykazano, że infekcja u zwierząt przyczyniła się do 20% redukcji masy płodów i zwiększenia stężeń mediatorów zapalenia zarówno w miejscu wstrzyknięcia jak i płynie owodniowym.

Badania dotyczące wpływu *periodontitis* na przebieg ciąży u ludzi rozpoczęły się od badania 124 pacjentek przez Offenbachera i wsp. w 1996 roku [10]. Oceniono stan tkanek przyzębia kobiet tuż po porodzie i stwierdzono, że u pacjentek rodzących przed wyznaczonym terminem stan tkanek przyzębia jest znacznie gorszy niż u pacjentek rodzących o czasie. Stwierdzono znaczną utratę przyczepu łącznotkankowego i głębokość kieszonek przyzębnych. Ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego u kobiet z *periodontitis* było niemal 8-krotnie wyższe (7,9 u pierworódek) w porównaniu z pacjentkami zdrowymi. Autorzy dopatrywali się powodu tego stanu w produkcji PGE2 i TNF przez bakterie gram-ujemne obecne w tkankach przyzębia i dalszego przedostawania się mediatorów zapalenia drogą krwio pochodną do krążenia łożyskowego. Badanie obejmowało jednak jedynie stan przyzębia po porodzie i nie uwzględniało dodatkowych czynników ryzyka oraz stanu przyzębia w trakcie trwania ciąży, co utrudniło wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących występowania korelacji.

Od czasu pierwszych doniesień o potencjalnym wpływie zapalenia przyzębia na wystąpienie porodu przedwczesnego pojawiły się liczne prace naukowe zgłębiające ten temat. W 2000 roku Williams opublikował badania potwierdzające związek między aktywnym zapaleniem przyzębia a zwiększonym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego [11]. W tym samym roku Jeffcoat badając 1313 ciężarnych kobiet zgłaszających się do rutynowej kontroli stomatologicznej pomiędzy 21 a 24 tygodniem ciąży również dostrzegł w zapaleniu przyzębia potencjalny czyn-

nik zwiększający ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. W odróżnieniu od poprzednich badań, do analizy dołączono ocenę stanu przyzębia w trakcie trwania ciąży oraz uwzględniono inne istniejące czynniki ryzyka. W efekcie ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego u pacjentek z ciężkim lub uogólnionym zapaleniem przyzębia zostało ocenione na poziomie OR=4,45. Zaobserwowaną prawidłowość wytłumaczono produkcją endotoksyn przez bakterie gram ujemne obecne w zapaleniu przyzębia. Endotoksyny stymulują produkcję cytokin prozapalnych oraz prostaglandyn, przyczyniając się do wystąpienia porodów przedwczesnych [12].

Spośród innych jedenastu analizowanych badań o tej samej tematyce, pięć wykazało wyraźną korelację pomiędzy *periodontitis* a przedwczesnym porodem, w trzech stwierdzono, że taka zależność może występować, trzy wykluczyły taką możliwość [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26].

Wpływ leczenia przyzębia na ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego

Kolejne badania miały na celu sprawdzenie, czy wdrożenie leczenia *periodontitis* w trakcie trwania ciąży zmniejsza ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego u kobiet z zapaleniem przyzębia. Przeprowadzenia badań nad zagadnieniem podjęli się Mitchell i Lewis, wykazując, że ciężarne poddane leczeniu periodontologicznemu w trakcie trwania ciąży znacznie rzadziej rodziły przedwczesnie (13,5% przypadków) w porównaniu z grupą kontrolną, u której nie wdrożono leczenia (19,9% przypadków) [13]. Również badania Lopeza potwierdzają skuteczność leczenia zapalenia przyzębia przy obniżaniu ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. W ich badaniach, u pacjentek nieleczonych, do porodu przedwczesnego dochodziło w 10,7% przypadków, podczas gdy u kobiet poddawanych terapii, przedwczesny poród nastąpił jedynie u 1,8% pacjentek [14]. Wynika z tego, że zapalenie przyzębia jest potencjalnie odwracalną przyczyną występowania przedwczesnych porodów.

Problem występowania porodu przedwczesnego indukowanego procesami zapalnymi przebiegającymi w przyzębiu stał się obiektem badań również wielu ośrodków naukowych w Polsce. W publikacji z 2006 roku Borakowska-Siennicka i Górską przedstawiły wyniki badań przeprowadzonych u 175 ciężarnych kobiet. Przeprowadzono badanie periodontologiczne oceniając stan tkanek przyzębia oraz wskaźniki higieny i krwawienia dziąseł oraz zebrano wywiad ogólnomedyczny, następnie powtórzono badania po porodzie. Pacjentki podzielono na trzy grupy wyznaczone przez termin odbytego porodu. Badania wykazały obecność chorób przyzębia u 97,72% kobiet w trakcie trwania ciąży, z czego 6,89% borykało się z ciężkim stanem zapalnym przyzębia. Statystycznie istotną różnicę uzyskano pomiędzy poszczególnymi grupami w przypadku liczby zachowanych zębów – kobiety, które rodziły po 37 tygodniu miały ich 28, przed 37 tygodniem – 27 i w 37 tygodniu – 26 zębów [15].

Mikrobiologia

Zapalenie przyzębia jest wynikiem podatności osobniczej i obecności patogennych bakterii w biofilmie w jamie ustnej. Socranksy i wsp. podzielili na pięć kompleksów: zielony, żółty, purpurowy, pomarańczowy i czerwony [27]. O ile bakterie z czterech pierwszych kompleksów nie mają większego znaczenia dla rozważań na temat wpływu *periodontitis* na wystąpienie porodu

Maria Bilińska, Krzysztof Osmola. Aktywne zapalenie przyzębia jako potencjalny czynnik ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego.

przedwczesnego, o tyle bakterie z kompleksu czerwonego (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* oraz *Tannerella forsythia*) oraz pomarańczowego (*Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella intermedia* i *Prevotella nigrescens*) spotkały się z zainteresowaniem zespołu Madianos i wsp. Po przebadaniu 400 kobiet ciężarnych stwierdzili oni wyższy odsetek przedwczesnych porodów u matek, które nie wytworzyły ochronnej immunoglobuliny IgG skierowanej przeciwko bakteriom z kompleksu czerwonego, jak również w przypadkach, w których odnotowali wyższy poziom IgM przeciw bakteriom z kompleksu pomarańczowego u płodu [28].

Kolejne publikacje potwierdziły wyniki badania Medianosa: ryzyko przedwczesnego porodu jest największe wśród pacjentek, u których noworodków pourodzeniowo stwierdzono wysoki poziom IgM przeciw bakteriom jamy ustnej matki oraz odpowiedź zapalną, diagnozowaną poziomem białka CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE2 i 8-izoprostanu w surowicy krwi pępowinowej (ryzyko określono na poziomie 4:7) [29].

Hipotezy biologiczne

Na podstawie dostępnych doniesień epidemiologicznych zaproponowano trzy hipotezy biologiczne łączące *periodontitis* z występowaniem porodów przedwczesnych.

1. Rozprzestrzenianie się bakterii z kieszonek dziąsłowych zachodzi drogą krwipochodną do płynu owodniowego i łożyska (*Bergeyella*, *Eikenella*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*) [30, 31, 32]. Bakterie po przedostaniu się do macicy wywołują reakcję zapalną, prowadzącą do syntezy cytokin i metaloproteinaz oraz aktywacji neutrofili a tym samym przyczyniają się do wystąpienia przedwczesnego porodu. Zbadano mechanizmy dotyczące określonych rodzajów bakterii stwierdzając, że *Porphyromonas gingivalis* może atakować syncytiotrofoblasty, trofoblasty kosmówki, komórki doczesnej i łożyskowe komórki nabłonkowe, wywołuje reakcję zapalną przez receptory Toll-podobne [33, 34].
2. Krwipochodny wysiew mediatorów zapalenia podczas *periodontitis* prowadzi do sekrecji cytokin prozapalnych IL-1 β , PGE-2, TNF- α , IL-6, które następnie są transportowane wraz z krwią do rejonów odległych od jamy ustnej. Analiza płynu owodniowego w porodach przedwczesnych wyraźnie pokazuje podniesiony poziom cytokin prozapalnych, obecnych również w dużych ilościach w płynie kieszonkowym podczas aktywnego zapalenia przyzębia [35]. Odpowiedź zapalna wywołana przez *periodontitis* wydaje się być najbardziej prawdopodobnym mechanizmem indukującym przedwczesny poród.
3. Odpowiedź immunologiczna -cechy immunologiczne i genetyczne płodu oraz matki mogą mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną wywołaną patogenami jamy ustnej. Polimorficzne geny kodujące cytokiny prozapalne (TNF α , IL-1 β , IL-6) są związane z nadmierną odpowiedzią zapalną przebiegającą w macicy na skutek infekcji bakteriami jamy ustnej a nadekspresja genów kodujących te cytokiny może zwiększać ryzyko porodu przedwczesnego [36-38]. Kobiety o określonym genotypie, borykające się z problemem aktywnego zapalenia przyzębia mogą być tym samym bardziej narażone na wystąpienie porodu przedwczesnego.

Podsumowanie

Istnieją wyraźne przesłanki, mówiące o korelacji infekcji przyzębia z występowaniem porodów przedwczesnych i towarzyszącą niską masą urodzeniową noworodków. Badania sugerują, iż wdrożenie leczenia periodontologicznego podczas trwania ciąży jest nie tylko bezpieczne dla dziecka i matki, ale również korzystnie wpływa na przebieg ciąży i masę urodzeniową noworodków a w konsekwencji na obniżenie śmiertelności i zachorowalności pośród wcześniaków. Dlatego właśnie współpraca na linii ginekolog-stomatolog i wprowadzenie działań profilaktycznych u ciężarnych w celu wykluczenia chorób przyzębia jest ważne nie tylko z punktu widzenia zdrowotnego, lecz również ekonomicznego, ze względu na potencjalne zmniejszenie liczby noworodków wymagających intensywnej terapii.

Wnioski

Obowiązkowe badanie w kierunku *periodontitis* może pozwolić na wczesne wdrożenie leczenia i obniżenie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego.

Oświadczenie autorów

1. Maria Bilińska – autor pracy poglądowej, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Krzysztof Osmola – korekta, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol.* 2005, 1–3.
2. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, [et al.]. Periodontal infection and preterm birth: Results of a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 2001, 137 (7), 875-880.
3. McGaw T. Periodontal diseases and preterm delivery of low birth weight infants. *J Can Dent Assoc.* 2002, 68, 165-169.
4. Yu VY. Developmental outcome of extremely preterm infants. *Am J Perinatol.* 2000, 17 (2), 57-61.
5. Beck S, Wojdyla D, Say L, [et al.]. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010, 88, 31-38.
6. Sawicki K, Sawicka E. Porody z ciąż wielopłodowych w Polsce w latach 1981-2001 według danych Głównego Urzędu Statystycznego. W: *Ciąża wielopłodowa*. Red. Bręborowicz GF, Malinowski W, Ronin-Walkowska E. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych. 2003, 21-25.
7. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Eng J Med.* 2000, 342 (20), 1500-1507.
8. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Eng J Med.* 2010, 362 (2), 529-535.
9. Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun.* 1994, 62 (10), 4652-4655.
10. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, [et al.]. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996, 67 (10), 1103-1113.

Maria Bilińska, Krzysztof Osmola. *Aktywne zapalenie przyzębia jako potencjalny czynnik ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego.*

11. Williams CE, Davenport ES, Sterne JA, [et al.]. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *J Periodontol.* 2000, 23, 142-150.
12. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, [et al.]. Periodontal infection and preterm birth. Results of a prospective study *J Am Dent Assoc.* 2001, 132, 875-880.
13. Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, [et al.]. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci.* 2001, 109, 34-39.
14. Lopez NJ, Smith P, Geurs NC. Periodontal therapy reduced the risk of preterm birth. *J Dent Res.* 2002, 80, 188-184.
15. Borakowska -Siennicka B, Górka R. Choroba przyzębia a poród przedwczesny i niska masa urodzeniowa noworodków w świetle badań klinicznych. *Czas. Stomatol.* 2006, LIX, 3, 149-158.
16. Mokeem SA, Molla GN, Al-Jewair TS. The prevalence and relationship between periodontal disease and pre-term low birth weight infants at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *J Contemp Dent Pract.* 2004, 5 (2), 40-56.
17. Radnai M, Gorzo I, Nagy E, [et al.]. A possible association between preterm birth and early periodontitis: pilot study. *J Clin Periodontol.* 2004, 31 (9), 736-741.
18. Canakci V, Canakci CF, Canakci H, [et al.]. Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004, 44 (6), 568-573.
19. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, [et al.]. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2004, 104 (4), 777-783.
20. Jarjoura K, Devine PC, Perez Delboy A, [et al.]. Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 192 (2), 513-519.
21. Sembene M, Moreau JC, Mbaye MM, [et al.]. Periodontal infection in pregnant women and low birth weight babies. *Odontostomatol Trop.* 2000, 23 (89), 19-22.
22. Louro PM, Fiori HH, Filho PL, [et al.]. Periodontal disease in pregnancy and low birth weight. *J Pediatr (Rio J).* 2001, 77 (1), 23-28.
23. Dasanayake AP. Periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol* 1998, 3 (1), 206-212.
24. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, [et al.]. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol.* 2006, 113 (2), 135-143.
25. Moore S, Randhawa M, Ide M. A case control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2005, 32 (2), 174-181.
26. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, [et al.]. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight. Case-control study. *J Dent Res.* 2002, 81 (5), 313-318.
27. Socarransky SS, Haffajee AD, Cugini Ma, [et al.]. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998, 25 (2), 134-144.
28. Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, [et al.]. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol.* 2001, 6 (1), 175-182.
29. Boggess KA, Moss K, Madianos P, [et al.]. Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 193 (3Pt 2), 1121-1126.
30. Fardini Y, Chung P, Dumm R, [et al.]. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infect Immun.* 2010, 78 (4), 1789-1796.
31. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dex Disabil Res Rev.* 2002, 8 (1), 3-13.
32. Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, [et al.]. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *J Periodontol.* 2007, 78 (4), 670-676.
33. Katz J, Chegini N, Shiverick KT, Lamont RJ. Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. *J Dent Res.* 2009, 88 (9), 575-578.
34. Arce RM, Barros SP, Wacker B, [et al.]. Increased TLR4 expression in murine placentas after oral infection with periodontal pathogens. *Placenta.* 2009, 30 (2), 156-162.
35. Pressman EK, Thornburg LL, Glantz JC, [et al.]. Inflammatory cytokines and antioxidants in midtrimester amniotic fluid: correlation with pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2011, 204 (2), 155e1-155e7.
36. Harper M, Zheng SL, Thom E, [et al.]. Cytokine gene polymorphisms and length of gestation. *Obstet Gynecol.* 2011, 117 (1), 125-130.
37. Dashash M, Nugent J, Baker P, [et al.]. Interleukin-6-174 genotype, periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a pilot study. *J Clin Immunol.* 2008, 28 (3), 237-243.